

М. О. Овчаренко, Л. Л. Пінський, І. В. Лінський, М. В. Хайтович,
О. А. Голубовська, Д. В. Щукін, Аміра Лахлюї

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СУМІСНОСТІ МЕТАДОНУ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

М. О. Ovcharenko, L. L. Pinskyi, I. V. Linskiy, M. V. Khaitovych,
O. A. Golubovska, D. V. Shchukin, Amira Lakhlioui

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE COMPATIBILITY OF METHADONE WITH DRUGS FOR PATIENTS WITH HIV INFECTION

Ключові слова: метадон, антиретровірусна терапія, ВІЛ-інфекція, взаємодія лікарських засобів, замісна підтримувальна терапія

Keywords: methadone, anti-retroviral therapy, HIV infection, drug interactions, methadone maintenance therapy

Метою дослідження було визначення клініко-фармакологічної сумісності метадону з антиретровірусними препаратами у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які перебувають на замісній підтримувальній терапії. Проведено бібліосемантичний і аналітичний аналіз із використанням сертифікованих баз DrugBank та HIV Drug Interactions із застосуванням технологій штучного інтелекту (GPT-5). Встановлено, що тенофовір, ламівудин і долутегравір характеризуються високою клінічною сумісністю з метадоном та їх можна безпечно застосовувати у схемах першої лінії лікування. Натомість ефавіренз, невірапін, ритонавір, атазанавір і дарунавір знижують концентрацію метадону або подовжують QT-інтервал, що потребує ретельного клінічного контролю, ЕКГ-моніторингу та корекції дозування. Отримані результати мають практичне значення для наркологів, інфекціоністів і клінічних фармацевтів, формуючи доказову основу безпечної фармакотерапії ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які отримують замісну підтримувальну терапію.

The aim of this study was to determine the clinical and pharmacological compatibility of methadone with antiretroviral drugs in HIV-infected patients receiving methadone maintenance therapy. A bibliosemantic and analytical evaluation was conducted using the certified databases DrugBank and HIV Drug Interactions, in combination with artificial intelligence technologies (GPT-5). It was established that tenofovir, lamivudine, and dolutegravir demonstrate high clinical compatibility with methadone and can be safely used in first-line treatment regimens. In contrast, efavirenz, nevirapine, ritonavir, atazanavir, and darunavir may decrease methadone concentrations or prolong the QT interval, requiring careful clinical supervision, ECG monitoring, and dose adjustment. The obtained results have practical significance for addiction specialists, infectious disease physicians, and clinical pharmacist, providing an evidence-based foundation for the safe pharmacotherapy of HIV infection in patients receiving methadone maintenance therapy.

За останні п'ять років поширеність ВІЛ серед людей, які ін'єкційно вживають наркотики (ЛІВН), залишається високою, особливо у країнах Східної Європи, зокрема в Україні. Глобальні оцінки показують близько 15,2 % (95 % ДІ 10,3—20,9) ЛІВН із ВІЛ [1] та середня поширеність ВІЛ серед ЛІВН у країнах Східного Середземномор'я становить близько 19,2 % (12,9—26,4 %) [2]. На ЛІВН припадає близько 8 % нових хворих на ВІЛ-інфекцію глобально та до 27 % у країнах Східної Європи й Центральної Азії [3].

В Україні загальна чисельність ЛІВН — близько 350 300 осіб та поширеність ВІЛ в цій групі пацієнтів становить близько 22,6 %, рівень вірусного навантаження ≥ 1000 копій/мл — 11,4 %, або 52,6 % серед ВІЛ-позитивних ЛІВН [4]. У 2020-х роках приблизно 52,1 % нових випадків ВІЛ в Україні пов'язані з ін'єкційним уживанням наркотиків. Програми замісної підтримувальної терапії (метадон, бупренорфін) суттєво знижують ризик нових випадків ВІЛ,

проте рівень охоплення лікуванням залишається недостатнім [5; 6].

До лікарських засобів (ЛЗ), які призначають для лікування ВІЛ-інфекції, слід віднести декілька груп, зокрема інгібітори зворотної транскриптази — нуклеозидні/нуклеотидні, які є аналогами природних нуклеозидів (дезоксинуклеозидів). Вони вбудовуються в молекули дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), що синтезується з рибонуклеїнової кислоти ВІЛ, і призводять до її передчасного обриву. Представниками цієї групи є: абакавір (АБК) — аналог гуанозину, емтрицитабін (ЕТЦ) — аналог цитидину (фторований), ламівудин (ЛМВ) — аналог цитидину (енантіомер), тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ) — аналог аденозинмонофосфату (нуклеотид), тенофовіру алафенамід (ТАФ) — новіший пролік тенофовіру, з покращеною доставкою в клітину, зидовудин (ЗДВ) — аналог тимідину (першого антиретровірусного препарату) [7].

До групи інгібіторів зворотної транскриптази — нунуклеозидні (ННІЗТ), які зв'язуються з гідрофобною частиною ферменту зворотної транскриптази,

змінюючи його конформацію і пригнічуючи активність без включення до ДНК, належать ефавіренз (ЕФВ) та невірапін (НВП) [8].

ЛЗ групи інгібіторів інтегрази (ІІНТ) перешкоджають фермент інтегразу, блокують проникнення вірусної ДНК у геном клітини-хазяїна, структурно — це хелатуючі молекули, що зв'язують іони Mg^{2+} у каталітичному центрі ферменту. До цієї групи належать долутегравір (ДТГ), ралтегравір (РАЛ), кабогравір (КАБ) — пролонгована ін'єкційна форма (тривалої дії) [9].

Інгібітори протеази (ІП) блокують фермент протеазу ВІЛ, який потрібний для дозрівання вірусних білків. Під дією цих препаратів утворюються незрілі, неінфекційні віріони. До цієї групи слід віднести такі ЛЗ: атазанавір (АТВ), дарунавір (ДРВ), лопінавір (ЛПВ) — найчастіше застосовують в комбінації з ритонавіром (РТВ) як фармакокінетичним бустером: лопінавір/ритонавір (ЛПВ/РТВ). В цій комбінації ритонавір використовують як інгібітор СУР3А4 для підвищення концентрації інших антиретровірусних ЛЗ [10].

Важливим є аналіз сумісності ЛЗ з групи антиретровірусної терапії та їх комбінацій із метадоном під час лікування пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебувають на замісній метадонової терапії [11—13].

Мета дослідження: визначити клініко-фармакологічну сумісність ЛЗ, які призначають для лікування HIV-інфекції у наркозалежних хворих під час проведення замісної метадонової терапії.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати потенційно небезпечні комбінації метадону із нуклеозидними та нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази.

2. Визначити сумісність призначення інгібіторів інтегрази та інгібіторів протеази із метадоном при лікуванні HIV-інфекції.

3. Визначити клініко-фармакологічну сумісність стандартизованих комбінацій ЛЗ, які призначають для етіотропного лікування HIV-інфекції у наркозалежних хворих.

В роботі використані бібліосемантичний, аналітичний, графічний, статистичний метод, технології штучного інтелекту (GPT-5) для аналізу протоколів взаємодії ЛЗ та метадону в сертифікованих базах даних DrugBank і HIV Drug Interactions.

Вивчаючи групи антиретровірусних лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції, ми проаналізували їх фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію із метадоном.

Зокрема, інгібітори зворотної транскриптази — нуклеозидні/нуклеотидні (ІЗТН) мають різний рівень небезпеки щодо призначення пацієнтам, які перебувають на замісній метадонової терапії. Під час аналізу ЛЗ з цієї групи встановлено, що фторований аналог цитидину — емтрицитабін, аналог цитидину — ламівудин, тенофовіру дизопроксилу фумарат — аналог аденозинмонофосфату (нуклеотид), більш нова генерація тенофовіру, з покращеною доставкою в клітину — тенофовіру алафенамід не мають небезпечних взаємодій із метадоном (зелена зона) (рис. 1—3).

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Emtricitabine (FTC)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Emtricitabine (FTC) + Methadone

Рис. 1. Оцінка ризиків взаємодії емтрицитабіну та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Lamivudine (3TC)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Lamivudine (3TC) + Methadone

Рис. 2. Оцінка ризиків взаємодії ламівудину та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Tenofovir-DF (TDF)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir-DF (TDF) + Methadone

Рис. 3. Оцінка ризиків взаємодії тенофовіру дизопроксилу фумарат та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Проте, аналог гуанозину — абакавір та аналог тимідину (першого антиретровірусного препарату) — зидовудин мають обмеження щодо одночасного призначення із метадонам (жовта зона) (рис. 4). У разі супутнього застосування абакавіру

(600 мг двічі на день) відбувається збільшення кліренсу метадону на 22 %. Слід розглянути доцільність проведення клінічного моніторингу, оскільки деяким пацієнтам може знадобитися коригування підтримувальної терапії метадонам [14].

Встановлено, що одночасне призначення зидовудину (200 мг кожні 4 години) та метадону (30—90 мг на день) не впливає на фармакокінетику метадону,

але збільшує AUC зидовудину (на 29—43 %), тому доцільним є клінічний моніторинг потенційної токсичності зидовудину (рис. 5).

www.hiv-druginteractions.org


Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Abacavir (ABC)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Abacavir (ABC) + Methadone
 Coadministration of abacavir (600 mg twice daily) and methadone had no clinically significant effect on abacavir pharmacokinetics; methadone clearance increased by 22%. Clinical monitoring should be considered as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.

Рис. 4. Оцінка ризиків взаємодії абакавіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org


Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment	Co-medications
Zidovudine (AZT, ZDV)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Zidovudine (AZT, ZDV) + Methadone
 Coadministration of zidovudine (200 mg every 4 hours) and methadone (30-90 mg daily) had no effect on methadone pharmacokinetics, but increased zidovudine AUC (29-43%). Clinical monitoring for potential toxicity of zidovudine may be required.

Рис. 5. Оцінка ризиків взаємодії зидовудину та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

У процесі визначення клініко-фармакологічної сумісності нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази виявлено, що потенційно небезпечним є сполучене призначення метадону та ефавірензу та невірапіну — «бурштинова зона» безпеки (рис. 6).

Під час аналізу взаємодії ефавірензу (600 мг на день) у 11 пацієнтів при стабільній підтримувальній терапії метадонем (35—100 мг на день) відбувалось зниження C_{max} метадону (45 %) та його AUC (52 %). В цій групі наркозалежних хворих дозову метадону було збільшено приблизно на 22 % для по-

легшення симптомів відміни. Отже, у разі призначення цієї комбінації препаратів слід контролювати симптоми відміни та, якщо буде потреба, збільшувати дозу метадону. Крім того, ефавіренз подовжує інтервал QT вище регуляторного порогу у гомозиготних носіїв алеля CYP2B6*6/*6. Європейська інструкція з експлуатації ефавірензу не рекомендує одночасне його застосування з препаратами, які підвищують ризик тахікардії типу «пірует», під час замісної метадонної терапії пацієнтів цієї групи треба проводити ретельний ЕКГ-моніторинг.

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Efavirenz (EFV)

Co-medications

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Efavirenz (EFV) + Methadone

Coadministration of efavirenz (600 mg daily) to 11 subjects stable on methadone maintenance (35-100 mg daily) decreased methadone C_{max} (45%) and AUC (52%). The methadone dose was increased by ~22% to alleviate withdrawal symptoms. Patients should be monitored for signs of withdrawal and their methadone dose increased as required. Methadone has a known risk of QT prolongation and/or TdP on the CredibleMeds.org website. Efavirenz was shown to prolong the QT interval above the regulatory threshold of concern in homozygous carriers of the CYP2B6*6/*6 allele (i.e. 516T variant in the gene encoding CYP2B6). The European product label for efavirenz contraindicates coadministration with a drug with a known risk of Torsade de Pointes whereas the American product label for efavirenz recommends that alternatives should be considered. As the potential risk of a QT interval prolongation relates specifically to homozygous carriers of CYP2B6*6/*6 and given the accumulated years of safety data with efavirenz and such drugs, the contraindication is not reflected in the colour coding of this interaction summary.

Рис. 6. Оцінка ризиків взаємодії ефавірензу та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Супутнє застосування невірапіну та метадону знижує AUC метадону приблизно на 40—65 %. У пацієнтів, які одночасно отримували невірапін та метадон, повідомлялося про синдром відміни наркотиків. Пацієнтів, які розпочинають терапію невірапіном та які отримують підтримувальну терапію метадонем, слід спостерігати на наявність ознак відміни, а дозу метадону слід відповідно коригувати (рис. 7).

Під час визначення потенційно небезпечних взаємодій ЛЗ групи інгібіторів інтегрази (ІІНТ) із метадонем встановлено, що долутеґравір, пролонгована ін'єкційна форма каботегравіру, ралтеґравір мають «зелену зону» — низьку ймовірність побічних реак-

цій у разі їх призначення наркозалежним пацієнтам на замісній метадонній терапії (рис. 8).

Проте, комбінація каботегравіру тривалої дії та рилпівіріну із метадонем може стати причиною виникнення побічних реакцій («бурштинова зона»). Зокрема, застосування перорального рилпівіріну (25 мг один раз на день) та метадону (60—100 мг один раз на день, індивідуалізовані дози) знижує AUC метадону на 16 %. Доцільним є клінічний моніторинг, оскільки підтримувальна терапія метадонем може потребувати корекції. З огляду на відомий ризик подовження інтервалу QT, пов'язаний із метадонем, рекомендується обережність під час його одночасного прийому із рилпівірином (рис. 9).

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Nevirapine (NVP)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Nevirapine (NVP) + Methadone

Coadministration decreases methadone AUC by ~40-65%; narcotic withdrawal syndrome has been reported in patients treated with nevirapine and methadone concomitantly. Methadone-maintained patients beginning nevirapine therapy should be monitored for evidence of withdrawal and methadone dose should be adjusted accordingly.

Рис. 7. Оцінка ризиків взаємодії невірапіну та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Dolutegravir (DTG)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dolutegravir (DTG) + Methadone

Рис. 8. Оцінка ризиків взаємодії долутегравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Cabotegravir/rilpivirine [long acting] (CAB/RPV LA)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Cabotegravir/rilpivirine [long acting] (CAB/RPV LA) + Methadone

Coadministration with intramuscular cabotegravir/rilpivirine has not been studied. Methadone is metabolized by CYP2B6 and CYP3A4. Cabotegravir does not inhibit or induce CYP enzymes at clinically relevant concentrations. Coadministration of oral rilpivirine (25 mg once daily) and methadone (60-100 mg once daily, individualised doses) had no effect on rilpivirine C_{max}, AUC and C_{min}, but decreased the AUC of both R- and S- methadone by 16%. No dose adjustment is required when starting coadministration of Cabenuva. However, clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients. Rilpivirine has been associated with prolongation of the QTc interval at supra-therapeutic doses but these are unlikely to occur when coadministered with methadone. However, given the known QT prolongation risk associated with methadone, caution is recommended.

Рис. 9. Оцінка ризиків взаємодії долутегравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Також ймовірно небезпечними є комбінації інгібіторів протеаз (ІП) атазанавіру, дарунавіру, та сумісне призначення дарунавіру/ритонавіру та лопінавіру/ритонавіру (ЛПВ/РТВ) із метадоном («бурштинова зона» небезпеки) (рис. 10).

В інструкції до препарату атазанавір рекомендується дотримуватися обережності у разі призначення атазанавіру з ЛЗ, які можуть збільшувати інтервал QT. Метадон має відомий ризик подовження інтервалу QT та/або тахікардії типу «пірует», тому у разі призначення цієї комбінації рекомендується моніторинг ЕКГ.

У разі супутнього застосування дарунавіру, ритонавіру та метадону спостерігалось зменшення AUC метадону (16 %), C_{max} (24 %) та C_{min} (15 %). Коригування дози метадону не потрібне на початку прийому дарунавіру/ритонавіру, але пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо синдрому опіатної абстиненції і збільшення дози метадону (рис. 11).

Ритонавір (Ritonavir) належить до фармакологічної групи інгібіторів протеази ВІЛ-1 (HIV-1 protease inhibitors), але в сучасній терапії його рідко використовують як основний противірусний засіб. Його

головна роль — це фармакокінетичний підсилювач (бустер) для інших антиретровірусних препаратів (найчастіше — лопінавіру, дарунавіру, атазанавіру). У разі застосування ритонавіру в дозі 100—200 мг на день для посилення дії інших інгібіторів протеази спостерігалось помірне або слабе зниження AUC метадону. Попереднє коригування дози метадону не потрібне, але пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо симптомів відміни опіатів та проходити відповідне лікування (рис. 12).

Аналізуючи базові схеми ЛЗ, які включені до Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція» відповідно до Наказу МОЗ України № 916 від 03 червня 2025 року [15], ми встановили, що більшість з них безпечна у пацієнтів, які перебувають на замісній терапії. Зокрема, комбінація тенофовіру дизопроксилу фумарату, ламівудину та долутегравіру; тенофовіру алафенаміду фумарату у комбінації з ламівудином і долутегравіром; тенофовіру дизопроксилу фумарату (або алафенаміду фумарату) з ламівудином і ралтегравіром; двокомпонентна схема ламівудин і долутегравір належать до «зеленої зони» безпеки (рис. 13).

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Atazanavir alone (ATV)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Atazanavir alone (ATV) + Methadone

Coadministration of atazanavir (400 mg once daily) and methadone (stable maintenance dose) had no significant effect on methadone concentrations. However, the product label for atazanavir advises caution when prescribing atazanavir with medicinal products which have the potential to increase the QT interval; methadone has a known risk of QT prolongation and/or TdP on the CredibleMeds.org website. ECG monitoring is recommended.

Рис. 10. Оцінка ризиків взаємодії атазанавіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Darunavir + ritonavir (DRV/r)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Darunavir + ritonavir (DRV/r) + Methadone

Coadministration decreased R-methadone AUC (16%), C_{max} (24%) and C_{min} (15%). No dose adjustment of methadone is required when starting darunavir/ritonavir but patients should be monitored for opiate abstinence syndrome and an increase in methadone dosage may be considered based on clinical response.

Рис. 11. Оцінка ризиків взаємодії дарунавіру, ритонавіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 23 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Ritonavir (RTV)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Ritonavir (RTV) + Methadone

Moderate to weak decreases in methadone AUC have been observed with ritonavir used at 100-200 mg daily to boost other protease inhibitors. No a priori adjustment of methadone dosage is required but patients should be monitored for opiate withdrawal symptoms and managed appropriately.

Рис. 12. Оцінка ризиків взаємодії ритонавіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 28 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Dolutegravir/ Lamivudine/ Tenofovir-DF (DTG/3TC/TDF; TLD)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dolutegravir/ Lamivudine/ Tenofovir-DF (DTG/3TC/TDF; TLD) + Methadone

Рис. 13. Оцінка ризиків взаємодії тенофовіру дизопроксилу фумарату, ламівудином, долутегравіром та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Основною рекомендованою схемою є поєднання тенофовіру дизопроксилу фумарату, ламівудину та долутеґравіру. Цю комбінацію можна застосовувати у вигляді фіксованої комбінованої таблетки, що приймають один раз на добу. Саме її вважають оптимальним варіантом першої лінії лікування ВІЛ-інфекції в Україні, в тому числі у пацієнтів на замісній метадонівій терапії («зелена зона» безпеки).

Альтернативним може бути призначення комбінації тенофовіру алафенаміду фумарату з ламівудином і долутеґравіром — застосовують тоді, коли є протипоказання або непереносимість тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Ефективною також є сполучене призначення абакавіру, ламівудину і долутеґравіру. Цю комбінацію використовують за відсутності в геномі пацієнта алеля HLA-B*57:01 та у разі неможливості призначення тенофовіру. Сполучене призначення абакавіру, ламівудину та долутеґравіру має деякі обмеження («жовта зона») (рис. 14). Супутнє застосування абакавіру (600 мг двічі на день) та метадону не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику абакавіру, але кліренс метадону збільшився на 22 %, що потребує кардіологічного моніторингу в цій групі пацієнтів.

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

28 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudine (DTG/ABC/3TC) + Methadone

Coadministration with dolutegravir/abacavir/lamivudine has not been studied. Coadministration of methadone (16-150 mg) and dolutegravir (50 mg twice daily) had no effect on methadone C_{max}, and decreased AUC and C_{trough} by 2% and 1%, respectively. No effect on methadone pharmacokinetics was observed following a single dose of lamivudine/zidovudine (150/300 mg) to subjects stable on methadone maintenance therapy (AUC and C_{max} increased by ~2% and C_{min} decreased by ~3%). Coadministration of abacavir (600 mg twice daily) and methadone had no clinically significant effect on abacavir pharmacokinetics but methadone clearance increased by 22%. A methadone dose modification will not be required in the majority of patients; however, an increased methadone dose may be required in a small number of patients.

Рис. 14. Оцінка ризиків взаємодії абакавіру, ламівудину, долутеґравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Дієвою також є двокомпонентна схема лікування ламівудином і долутеґравіром. Цей варіант антиретровірусної терапії можна призначати лише за суворих умов: коли вірусне навантаження HIV не перевищує 500 000 копій/мл, немає коінфікування вірусом гепатиту В, пацієнтка не є вагітною і пацієнти не належать до дитячої вікової групи. У разі виконання цих умов сполучене призначення ламівудину і долутеґравіру на фоні ЗПТ має низьку

ймовірність розвитку побічних реакцій («зелена зона») (рис. 15).

Ще однією з альтернатив для клінічних ситуацій, коли долутеґравір недоступний або протипоказаний, є схема, яка включає тенофовіру дизопроксилу фумарат (або алафенамід фумарат) з ламівудином і ралтеґравіром (рис. 16). Усі складники цієї комбінації ЛЗ не мають фармакокінетичних несприятливих взаємодій із метадонем («зелена зона»).

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

28 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) + Methadone

Рис. 15. Оцінка ризиків взаємодії ламівудину, долутегравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

www.hiv-druginteractions.org



Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

28 October 2025

Antiretroviral Treatment

Co-medications

Raltegravir (RAL)

Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hiv-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Raltegravir (RAL) + Methadone

Рис. 16. Оцінка ризиків взаємодії ралтегравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>)

Проведене дослідження має практичну спрямованість і відображає сучасний рівень міждисциплінарного підходу до безпеки фармакотерапії у пацієнтів, які перебувають на замісній метадонівій

терапії. Використання баз даних DrugBank і HIV Drug Interactions із залученням технологій штучного інтелекту (GPT-5) дало змогу ідентифікувати як безпечні («зелені зони») комбінації метадону з ламівудином,

тенофовіром, долутегравіром, так і потенційно ризикові сполучення з ефавірензом, невірапіном, ритонавіром та атазанавіром. Отримані результати підтверджують необхідність клінічного моніторингу, контролю QT-інтервалу та індивідуалізації дози метадону, що сприятиме підвищенню ефективності антиретровірусної терапії у наркозалежних пацієнтів.

Отримані результати свідчать, що фармакокінетична взаємодія між метадоном і більшістю антиретровірусних препаратів має передбачуваний та контрольований характер. Виявлено, що тенофовір, ламівудин і долутегравір є найбільш безпечними у поєднанні з метадоном, що дає змогу зберігати стабільний рівень опіоїдної підтримки без ризику абстиненції чи кардіотоксичності. Натомість ефавіренз, невірапін, ритонавір та атазанавір потребують ретельного клінічного моніторингу, оскільки знижують концентрацію метадону або продовжують QT-інтервал. Отримані дані підтверджують важливість персоналізованого підходу та залучення мультидисциплінарної команди під час лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів на ЗПТ. Результати дослідження узгоджуються з міжнародними рекомендаціями WHO та національними протоколами МОЗ України, формуючи доказову основу для оптимізації фармакотерапії в умовах поліфармації.

Проведений клініко-фармакологічний аналіз свідчить, що більшість антиретровірусних препаратів, рекомендованих стандартами МОЗ України (долутегравір, ламівудин, тенофовіру дизопроксилу фумарат або алафенамід), є клінічно сумісними з метадоном і можуть безпечно застосовуватися у пацієнтів, які перебувають на замісній підтримувальній терапії.

Потенційно ризиковими визначено комбінації метадону з ефавірензом, невірапіном, ритонавіром, атазанавіром і дарунавіром, що потребують контролю ЕКГ та клінічного моніторингу симптомів відміни або кардіотоксичності.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність персоналізованого підбору антиретровірусної терапії з урахуванням фармакокінетичних взаємодій і підтверджують ефективність використання баз даних DrugBank та HIV Drug Interactions як інструменту для підвищення безпеки фармакотерапії у ВІЛ-позитивних пацієнтів на ЗПТ.

Список літератури / References

1. Degenhardt L, Webb P, Colledge-Frisby S, et al. Epidemiology of injecting drug use, prevalence of injecting-related harm, and exposure to behavioural and environmental risks among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2023;11(5):e659–e672. doi:10.1016/S2214-109X(23)00057-8
2. Aghaei AM, Gholami J, Sangchooli A, et al. Prevalence of injecting drug use and HIV, hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs in the Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2023;11(8):e1225–e1237. doi:10.1016/S2214-109X(23)00267-X

3. Korenromp EL, Rowley J, Valle A, et al. New HIV Infections Among Key Populations and Their Partners in 2010 and 2022, by World Region: A Multisources Estimation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2024;95(1 Suppl):e34–e45.

4. Pshenichnaya N, Paraskevis D, Shekhar K, et al. Prevalence and viral load suppression among people who inject drugs living with HIV in Ukraine: results from a national bio-behavioural survey. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290661. doi:10.1371/journal.pone.0290661

5. Smyrnov P, Williams LD, Korobchuk A, et al. Modeling the impact of opioid agonist therapy on HIV incidence among people who inject drugs in Ukraine. *BMC Public Health*. 2020;20:1459. doi:10.1186/s12889-020-09373-2

6. Yazdani K, Dolguikh K, Ye M, et al. Characterizing OAT uptake and factors associated with treatment retention among people with HIV in British Columbia, Canada. *Prev Med Rep*. 2023;35:102305. doi:10.1016/j.pmedr.2023.102305

7. Sever B, Otsuka M, Fujita M, Ciftci H. A Review of FDA-Approved Anti-HIV-1 Drugs, Anti-Gag Compounds and Potential Strategies for HIV-1 Eradication. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3659. doi:10.3390/ijms25073659

8. Azzman N, Gill MSA, Hassan SS, et al. Pharmacological advances in anti-retroviral therapy for human immunodeficiency virus-1 infection: A comprehensive review. *Rev Med Virol*. 2024;34(2):e2529. doi:10.1002/rmv.2529

9. Zhao ACM, Cao WR, Geng RC. A clinical review of HIV integrase strand-transfer inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(9):1377–1392. doi:10.1007/s00228-022-03314-7

10. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2023;329(1):63–84. doi:10.1001/jama.2022.22246

11. Brizzi M, Socías ME, Glick SN, et al. Rationale, evidence, and steps for implementation of integrated OUD and HIV care in safety-net settings. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023;20(3):163–175. doi:10.1007/s11904-023-00644-0

12. Wyse JJ, Gordon KS, Edelman EJ, et al. Twelve-month retention in opioid agonist treatment for OUD by HIV status. *J Subst Abuse Treat*. 2022;136:108672. doi:10.1016/j.jsat.2021.108672

13. Jaiswal J, Burrell E, Sen S, et al. Frontline staff perspectives on HIV- and sex-related, drug-related stigma and PrEP implementation in methadone treatment settings. *AIDS Behav*. 2023;27(12):4029–4042. doi:10.1007/s10461-023-04172-5

14. McCance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl 1):S89–S95. doi:10.1086/429503

15. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 916 від 03 червня 2025 р. "Про затвердження Стандарту медичної допомоги «ВІЛ-інфекція»". Київ; 2025. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. Nakaz № 916 vid 03 chervnia 2025 r. Pro zatverdzhennia Standartu medychnoi dopomohy "VIL-infektsiia" [Ministry of Health of Ukraine. Order No. 916 of June 3, 2025 On Approval of the Standard of Medical Care "HIV Infection"]. Kyiv; 2025. <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-03-06-2025-916-pro-zatverdzhennia-standartu-medichnoyi-dopomogi-vil-infekciya>. (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 7.11.2025

Відомості про авторів

ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії та наркології Державного закладу «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна; <http://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

ПІНСЬКИЙ Леонід Леонідович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації*; <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-6129-9315>; e-mail: i_linskiy@inpn.org.ua

ХАЙТОВИЧ Микола Валентинович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації*; <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>; e-mail: nik3061@gmail.com; тел.+380503521786.

ГОЛУБОВСЬКА Ольга Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб*; <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>; e-mail: ogolubovska@gmail.com

ЩУКІН Дмитро Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри урології, андрології та нефрології імені професора А. Г. Подре́за Харківського національного медичного університету; <https://orcid.org/0000-0002-2335-6101>; e-mail: shukindv@gmail.com

ЛАХЛЮЇ Аміра, студентка 4 курсу*; <https://orcid.org/0009-0007-1635-0979>; e-mail: Amiralakhlioui@gmail.com

* — Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Information about authors

OVCHARENKO Mykola, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

PINSKY Leonid, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy*; <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com

LINSKIY Igor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the National Medical Academy of Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6129-9315>; e-mail: i_linskiy@inpn.org.ua

KHAITOVYCH Mykola, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy*; <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>; e-mail: nik3061@gmail.com

HOLUBOVSKA Olha, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases*; <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>; e-mail: ogolubovska@gmail.com

SHCHUKIN Dmytro, Doctor of Medical Sciences, Professor of the A. G. Podriez Department of Urology, Andrology and Nephrology of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2335-6101>; e-mail: shukindv@gmail.com

LAKHLIOUI Amira, 4th-year student*; <https://orcid.org/0009-0007-1635-0979>; e-mail: Amiralakhlioui@gmail.com

** — of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine